

藥物發展歷史與演進¹

1. 2004 年 HER2 突變首次在肺癌細胞中被發現，並被確認為一種致病機轉與潛在的藥物標的。
2. 隨後多項臨床試驗證實，抗 HER2 單株抗體對此類非小細胞肺癌 (NSCLC) 的療效不彰。
不論 HER2 的異常型態為突變、過度表現或基因放大，使用 trastuzumab 或 trastuzumab/pertuzumab 的治療效果皆不理想，無論單用或甚至合併化療，其客觀反應率 (ORR) 僅介於 0% 至 40% 之間。
3. 諸多 HER2 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 的臨床試驗也證實類似的療效。
由於 HER2 與 EGFR 在酪胺酸激酶結構域 (TKD) 上具有高度相似性，藥物設計上難以開發出能選擇性抑制 HER2 突變的抑制劑。然而非選擇性 pan-HER 抑制劑 (如 neratinib、afatinib 等) 在 NSCLC 的臨床試驗中皆未展現顯著療效。
4. 在眾多抗 HER2 治療策略中，T-DXd (Enhertu) 為 2025 年以前唯一具 HER2 突變型 NSCLC 適應症之藥品。
根據 DESTINY-Lung01 臨床試驗結果，在 HER2 突變的非小細胞肺癌病人上，T-DXd 可達到 ORR 55%，疾病控制中位持續時間為 9.3 個月，無進展存活期 (mPFS) 為 8.2 個月。
5. 新一代選擇性 HER2 抑制劑的出現。
Zongertinib 為新一代具高度選擇性的 HER2 抑制劑，能專一抑制 HER2 及其突變型態。其對 HER2 的選擇性約為 EGFR 的 100 倍，因此能有效降低 EGFR 相關的不良反應。根據 Beamion LUNG-1 試驗的結果，其 cohort 1-HER2 TKD 位點突變的病人，使用 zongertinib 能達成 7 成的 ORR，以及超過一年的維持療效與非復發存活年。因而 FDA 於 2025 年加速核准 Zongertinib 使用於 HER2 TKD 位點突變的非小細胞病人。

常見適應症² (FDA 於 2025 年 8 月加速核准上市)

- 具有 HER2 酪胺酸激酶區域活化之突變的不可切除或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人患者，且已接受過全身性治療。

US FDA 適應症	試驗設計/適用病人	試驗結果	用法劑量
Unresectable or metastatic NSCLC, with HER2 TKD activating mutations, with prior systemic therapy. (Beamion LUNG-1 NCT04886804) Ref: N Engl J Med. 2025 Jun 19;392(23):2321-2333	Multicohort, open-label single-arm phase 1a-1b trial. P: previously treated pts (cohort 1: 75 pts with HER2 mutation in TKD; cohort 5: 31 pts with HER2 mutation in TKD, and previously treated with a HER2-directed ADC; cohort 3: 20 pts with HER2 mutation with non-TKD) I: zongertinib.	(Cohort 1; cohort 5; cohort 3) (Median f/u: 11.3 months; 6.8 months; NA) ORR: 71%; 48%; 30%. Intracranial ORR: 48%; NA; NA mDOR: 14.1 months; 5.3 months; NM. mPFS: 12.1 months; 6.8 months; NM. Grade 3~5 TRAEs: 17%. TRAE leading to discontinuation: 3%.	Zongertinib: (Before interim analysis) Cohort 1: randomly assigned to receive 120 mg PO QD or 240 mg PO QD; Cohort 3&5: 240 mg PO QD (After interim analysis) All cohort: 120 mg PO QD.

試驗評論：

- 根據 Beamion LUNG-1 試驗的結果，其 HER2 TKD 突變的 cohort 1 病人，使用 zongertinib 能達成 7 成的客觀反映率，且反應持續時間與無疾病進展存活期 (PFS) 均超過一年。表示 zongertinib 能顯著延長了此類病人於一線療法復發後的存活年限。此外，由於其對 HER2 的高度選擇性，因不良反應而需停藥的病人比例僅約 3%，顯示其安全性以往的 TKI 或是 ADC 更為優異。

- HER2: human epidermal growth factor receptor 2; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression-free survival; NA: not available. NM: not mature. NSCLC: non-squamous non-small cell lung cancer; TKD: tyrosine kinase domain; TRAE: treatment-related adverse events.

致吐性及骨髓方面副作用³

- 致吐性：低 (10~30%的病人會有嘔吐副作用)
- 血液學方面副作用：淋巴細胞減少 (52% ; 3/4 級：15%) ; 白血球減少 (43% ; 3/4 級：1%) ; 貧血 (37% ; 3/4 級：3%) ; 血小板計數減少 (23% ; 3/4 級：1%)

注意事項及常見副作用³

- 常見副作用 (≥20%) 包括：腹瀉、肝毒性、皮疹、疲累感、噁心。
- 其他各系統副作用如下：
 - 腸胃道方面副作用：腹瀉 (52% ; 3/4 級：1%)、噁心 (24% ; 3/4 級：1%)、嘔吐 (15% ; 3/4 級：1.9%)、口腔黏膜炎 (<15%)
 - 皮膚方面副作用：皮疹 (32% ; 3/4 級：1%)、指甲相關疾病 (19%)、皮膚乾燥 (15%)、搔癢

(13%)

3. 全身性副作用：疲累感 (25%)
4. 肌肉骨骼副作用：骨骼肌肉疼痛 (24% ; 3/4 級：1.9%)
5. 呼吸系統與胸腔方面副作用：咳嗽 (24%)、呼吸困難 (15% ; 3/4 級：6%)、間質性肺炎 (1.9%)
6. 感染方面副作用：上呼吸道感染 (21%)、肺炎 (3/4 級：2.9%)
7. 神經方面副作用：周邊神經病變 (<15%)
8. 心血管方面副作用：左心室射血分率下降 (6% ; 3/4 級：1.9%)、肺動脈栓塞 (3/4 級：4.8%)
9. 實驗室數值異常：ALT 上升 (52% ; 3/4 級：15%)、AST 上升 (43% ; 3/4 級：1%)、胰脂酶上升 (30%)、膽紅素上升 (26% ; 3/4 級：1%)、三酸甘油脂上升 (26% ; 3/4 級：1%)、血鈣下降 (25%)、胰蛋白酶上升 (24%)、血鈉下降 (23%)、CPK 上升 (22%)、白蛋白下降 (21%)、膽固醇上升 (20% ; 3/4 級：1.4%)、ALP 上升 (20% ; 3/4 級：1%)、血鎂下降 (20% ; 3/4 級：1%)、血鉀下降 (20%)。

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。

藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級)或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

給藥方式³

- 每日一次，每次服用 2 顆 (體重 90 公斤以上之病人每次 3 顆)，空腹或飯後服用皆無妨。請整顆配水吞服，勿將錠劑剝半、磨碎或咀嚼。
- 若忘記服藥，於 12 小時內想起來則可補服用當日劑量。
- 若有一劑量被嘔吐掉，當日無須補服。

劑量調整³

- 腎功能不全調整：
 - 對於輕度腎功能不全病人 (CLcr: 60~89 mL/min)：無須調整劑量。
 - 對於中至重度腎功能不全病人 (CLcr: <60 mL/min)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。
- 肝功能不全調整：
 - 對於輕度肝功能不全病人 (AST 大於正常基準上限值且 T-bil 低於正常基準上限值、T-bil 為 1 至 1.5 倍正常基準上限值且任何數值之 AST)：無須調整劑量。
 - 對於中至重度肝功能不全病人 (T-bil 大於 1.5 倍正常基準上限值且任何數值之 AST)：此類病人之藥動學數據尚未被研究。

- 對不良反應的調整與處理：

當不良反應發生時，可按照嚴重程度進行劑量調整。Zongertinib 共有兩階層的調降劑量。若病人無法耐受每日 60 毫克之劑量，則需永久停藥。

目前劑量	第一階調降劑量	第二階調降劑量
180 mg QD	120 mg QD	60 mg QD
120 mg QD	60 mg QD	永久停藥

副作用	嚴重程度	處理方式與劑量調整
肝毒性	第 3/4 級 AST 或 ALT 上升，且 T-bil 正常	➤ 暫停用藥至副作用恢復到 1 級 (含)以下。 ➤ 以降低一階的劑量恢復用藥。
	第 3 級 T-bil 上升	➤ 暫停用藥至副作用恢復到 1 級 (含)以下。 ➤ 以降低一階的劑量恢復用藥。
	第 4 級 T-bil 上升	➤ 永久停藥。

	第 1 級 AST 或 ALT 上升且第 3 級 T-bil 上升	➤ 永久停藥。
左心室功能失調	LVEF 40~50%且從基準值下降 10~19%	➤ 暫停用藥至副作用恢復到 1 級 (含)以下或相對基準值下降比率<10%。 ➤ 若停藥後四週內恢復到 1 級 (含)以下，則以 原劑量 恢復使用。 ➤ 若停藥後四週內未恢復到 1 級 (含)以下，則永久停藥。
	LVEF 20~39%且從基準值下降 20%	➤ 暫停用藥至副作用恢復到 1 級 (含)以下或相對基準值下降比率<10%。 ➤ 若停藥後四週內恢復到 1 級 (含)以下，則以 降低一階之劑量 恢復使用。 ➤ 若停藥後四週內未恢復到 1 級 (含)以下，則永久停藥。
	有症狀性鬱血性心衰竭	➤ 永久停藥。
間質性肺炎	第 2 級	➤ 暫停用藥直到完全緩解。 ➤ 以 降低一階的劑量 恢復用藥。 ➤ 若間質性肺炎復發則永久停藥。
	第 3/4 級	➤ 永久停藥。
腹瀉	第 2 級	➤ 維持 原劑量 ➤ 開始使用止瀉療法
	第 2 級且經止瀉藥治療後仍持續兩天以上 (含)腹瀉	➤ 暫停用藥至副作用恢復到 1 級 (含)以下。 ➤ 以 降低一階的劑量 恢復用藥。
	第 3/4 級	➤ 永久停藥。
其他毒性	第 3 級	➤ 暫停用藥至副作用恢復到 1 級 (含)以下。

		➤ 以降低一階的劑量恢復用藥。
	第 4 級	➤ 永久停藥。

- 對藥物交互作用之劑量調整：詳見下方<藥物交互作用>

警告/注意事項與不良反應³

- 常見與嚴重副作用的發生比率與型態：

副作用	臨床表現/徵象	臨床表現發生比率、型態與建議監測
肝毒性	AST/ALT 上升、 T-bil 上升	➤ AST 上升發生率：35%；第 3 級 4.3%；第 4 級 1.2%。 ➤ ALT 上升發生率：31%；第 3 級 3.5%；第 4 級 0.8%。 ➤ T-bil 上升發生率：20%；第 3 級 0.8%；第 4 級 0.4%。 ➤ 治療前 12 週每兩週監測一次肝功能，之後每月監測一次。並按照嚴重程度調整劑量。
左心室功能失調	LVEF 上升、水腫、喘、疲累感	➤ LVEF 上升發生率：6%；第 3 級 1.9%。 ➤ 用藥前先以心臟超音波測量 LVEF 基準值，並依照臨床需要追蹤 LVEF。
間質性肺炎 (ILD)	新出現或惡化的呼吸症狀 (呼吸困難、咳嗽、發燒)	➤ ILD 發生率：1.2%。 ➤ 發病中位數時間：19 週。 ➤ 持續追蹤新出現或惡化的呼吸症狀。

- 對胎兒的影響：

基於動物試驗與藥理機轉，本藥可能造成孕期胎兒死亡或致畸胎之可能。

對於具生育可能之女性，服藥期間至停藥後兩週前均須做好避孕措施。

- 對哺乳的影響：

目前尚無本藥乳汁分布之數據。建議服藥期間至停藥後兩週前須避免哺乳。

- 對生育能力的影響：

根據動物試驗之結果，本藥可能造成男性及女性不孕症之可能。

藥物交互作用³

- 本藥主要經 CYP3A4/3A5 代謝，並大多經由糞便排除；本藥也是 BRCP 抑制劑。
- 須避免與強效 CYP3A4 誘導劑、BRCP 受質並用。
- 與並用時需進行劑量調整：

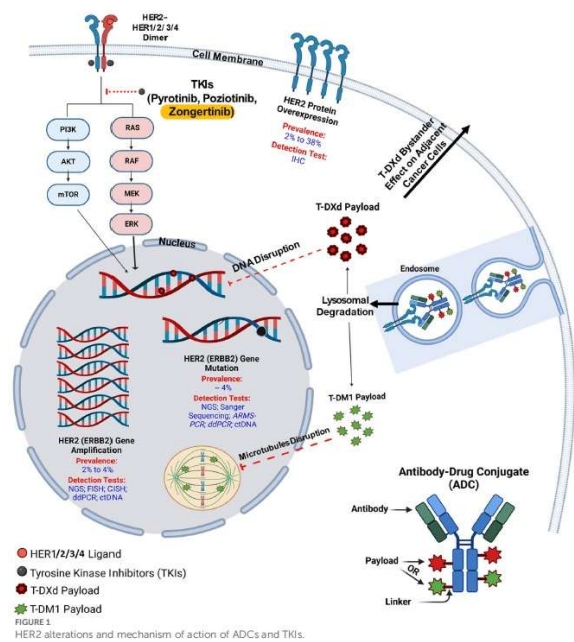
並用藥品	AUC 變化幅度	建議調整
強效 CYP3A4 誘導劑	Zongertinib AUC -63%	禁止並用。若無法避免，則增加 100% zongertinib 劑量
中效 CYP3A4 誘導劑	未被研究	監測 zongertinib 副作用
BCRP 受質	Rosuvastatin AUC +130%	禁止並用。若無法避免，則需監測被影響藥物之副作用，並按照其仿單調整劑量。
強效 CYP3A4 抑制劑	Zongertinib AUC 無顯著影響	無須調整。
BCRP 抑制劑		
P-gp 抑制劑		

a. 停用強效 CYP3A4 誘導劑 7 至 14 天後，zongertinib 方能恢復原劑量

臨床監測項目³

- 肝功能指數 (AST/ALT/T-bil)
- 心臟超音波 (LVEF)：建議於治療前測量左心室射血分率 (LVEF) 之基準值。
- 追蹤排便次數與糞便型態。
- 追蹤是否有新出現或呼吸道相關的症狀 (咳嗽與呼吸困難)。
- 治療前評估妊娠狀態 (在具有生殖潛力的女性中)。

機轉^{1, 4}



- HER2 alternation in NSCLC：

- 在非小細胞肺癌中，HER2 異常表現分為 HER 過度表現、HER2 訊號放大、以及 HER2 相關基因突變。而在 HER2 相關基因突變中，最常見的突變位置是在 tyrosine kinase domain (TKD)佔 74%。

➤ Selective HER2 inhibition :

- Zongertinib 為選擇性 HER2 抑制劑，能與正常型態與 TKD 突變型態之 HER2 形成不可逆之共價鍵，抑制其下游之訊息傳遞訊號包括：PI3K/AKT、MAPK 與 JAK/STAT 路徑，而達成抗癌之效果。由於 Zongertinib 對於 HER2 與 EGFR 的選擇性相差 100 倍，其皮膚相關副作用較傳統的 pan-HER 抑制劑為低。

藥師小叮嚀

1. 本藥每日一次，須整粒配水吞服，空腹或飯後服用皆可。
2. 若忘記服藥，於 12 小時內想起來則可補服用當日劑量
3. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物之間交互作用。
4. 治療期間若有以下症狀，請通知您的醫師與個案管理師：

新出現或惡化的呼吸道症狀如：咳嗽、呼吸困難。
皮膚和眼白發黃、茶色尿液。

新出現或惡化的心血管症狀：水腫、呼吸喘、疲累。
止瀉藥無法控制的腹瀉 >3 次/天

5. 關於腹瀉的自我照護，請參照癌症用藥照護的《腹瀉 (民眾版)》章節。
6. 此藥對於孕婦及胎兒的影響未知。若有計畫生育之考量，請告知您的醫師，停藥後的兩週內都須執行避孕措施。
7. 此藥對於母親乳汁的分布與對嬰兒的影響未知。最後一劑停藥後的兩週內都須避免哺乳。
8. 副作用等級 3 或 4 級即表示該副作用需要回診或入院接受治療。
9. 臨床監測項目：肝功能指數、腹瀉情形、新出現或惡化的呼吸道症狀、左心室射血分率。

References:

1. Trillo Aliaga P, Spitaleri G, Attili I, et al. HER2 in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Evolution of the Therapeutic Landscape and Emerging Drugs-A Long Way to the Top. *Molecules*. 2025;30(12):2645. Published 2025 Jun 18.
2. Heymach JV, Ruiter G, Ahn MJ, et al. Zongertinib in Previously Treated *HER2*-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2025;392(23):2321-2333.
3. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Hernexeos (zongertinib) Prescribing Information. Ridgefield, CT; 2025. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219042s000lbl.pdf. Accessed [2025 10 08].
4. Ismail A, Desai A, Bumber Y. HER2 alterations in non-small cell lung cancer (NSCLC): from biology and testing to advances in treatment modalities. *Front Oncol*. 2025;15:1624124. Published 2025 Jun 20.